



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT) -

<b>(51) Classification internationale des brevets<sup>3</sup> :</b> <b>C07C103/52; A61K 37/02</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale:</b> <b>WO 83/ 00146</b> <b>(43) Date de publication internationale:</b> 20 janvier 1983 (20.01.83)
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR82/00116 <b>(22) Date de dépôt international:</b> 8 juillet 1982 (08.07.82) <b>(31) Numéro de la demande prioritaire:</b> 4514/81 <b>(32) Date de priorité:</b> 9 juillet 1981 (09.07.81) <b>(33) Pays de priorité:</b> CH <b>(71)(72) Déposant et inventeur:</b> FLORK, Michel [FR/FR]; Route d'Aubusson, F-63 Pontamur (FR). <b>(74) Mandataire:</b> BURTIN, Jean François; 5 bis rue Parmentier, F-92 200 Neuilly sur Seine (FR). <b>(81) Etats désignés:</b> CH (brevet européen), DE (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), JP, LU, NL (brevet européen), SE (brevet européen), US.		<b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
<b>(54) Title:</b> NEW DERIVATIVES OF DIPEPTIDES, METHOD FOR THE PREPARATION THEREOF AND UTILIZATION THEREOF AS DRUGS <b>(54) Titre:</b> NOUVEAUX DERIVES DE DIPEPTIDES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR EMPLOI COMME MEDICAMENT <b>(57) Abstract</b> <p>Dipeptide derivatives represented by the general formula Ac - A - X - Y, wherein Ac represents the acyl rest of an organic carboxylic acid. A is an amino acid carrying a carboxylic function at <math>\alpha</math>. X is an amino acid rest and Y is hydrogen or the rest of a mono- or disubstituted amine. They are prepared by acetylation of the amino acid A and then by dihydration of the N-acetyl amino acid into anhydride, coupling with an X amino acid, new dihydration of the dipeptide N-acetyl A-X into anhydride-amide and condensation with a Y amine to form the dipeptide Ac - A - X - Y.</p> <b>(57) Abrégé</b> <p>Dérivés de dipeptides répondant à la formule générale Ac - A - X - Y dans laquelle Ac représente le reste acyle d'un acide organique carboxylique. A est un amino acide porteur d'une fonction carboxylique en <math>\alpha</math>. X est un reste d'acide amino et Y est l'hydrogène ou le reste d'une amine mono- ou di-substituée. On les prépare par acétylation de l'acide amino A puis deshydratation du N-acétyl amino acide en anhydride, couplage avec un amino acide X, nouvelle deshydratation du dipeptide N-acétyl A-X en anhydride-imide puis condensation avec une amine Y pour former le dipeptide Ac - A - X - Y.</p>		

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	KP	République populaire démocratique de Corée
AU	Australie	LI	Liechtenstein
BE	Belgique	LK	Sri Lanka
BR	Brésil	LU	Luxembourg
CF	République Centrafricaine	MC	Monaco
CG	Congo	MG	Madagascar
CH	Suisse	MW	Malawi
CM	Cameroun	NL	Pays-Bas
DE	Allemagne, République fédérale d'	NO	Norvège
DK	Danemark	RO	Roumanie
FI	Finlande	SE	Suède
FR	France	SN	Sénégal
GA	Gabon	SU	Union soviétique
GB	Royaume-Uni	TD	Tchad
HU	Hongrie	TG	Togo
JP	Japon	US	Etats-Unis d'Amérique

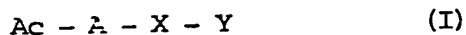
1

NOUVEAUX DERIVES DE DIPEPTIDES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION  
ET LEUR EMPLOI COMME MEDICAMENT.

La présente invention se rapporte aux nouveaux dérivés de dipeptides, leur procédé de préparation et à leur emploi comme médicament, notamment dans le domaine du système nerveux central.

La présente invention se rapporte plus précisément à des N-acyl dipeptides dans lesquels le groupe acyl est un reste d'acide carboxylique aliphatique ou aromatique, doué ou non de propriétés pharmacodynamiques.

La présente invention se rapporte spécifiquement à des N-acyl dipeptides de formule générale I



dans laquelle,

Ac représente le reste acyle d'un acide organique carboxylique aliphatique, aromatique ou hydroaromatique,

A est le reste d'un amino acide porteur d'une autre fonction carboxylique substitué en  $\alpha$ ,

X est le reste d'un amino acide,

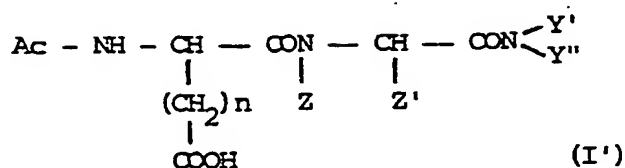
et Y est de l'hydrogène ou le reste d'une amine mono ou disubstituée, physiologiquement active de préférence, linéaire ou cyclique.

Parmi les composés de formule générale I, on distinguera plus particulièrement :



- 2 -

. les N-acyl dipeptides répondant à la formule générale I'



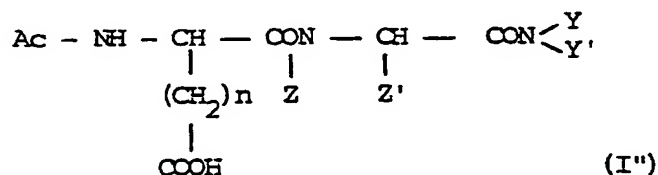
dans laquelle Ac est un radical acétyle

Z est de l'hydrogène ou forme avec Z' un radical alcoylène inférieur éventuellement substitué par un hydroxyle ou éventuellement interrompu par un heteroatome.

Z' est de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un radical hydroxyle, un radical carbamoyle, un radical ureido, un radical guanidino, ou un groupe sulfonique ; un radical phenylalcoyle inférieur ou indolyl alcoyle inférieur, ou bien Z' forme avec Z un radical alcoylène inférieur, éventuellement substitué par un hydroxyle ou éventuellement interrompu par un heteroatome.

Y' et Y'', distinctement l'un de l'autre, représentent de l'hydrogène, un radical alcoyle, aryle, hetero aryle, aralcoyle, ces radicaux pouvant être substitués par 1 à 3 substituants, avec la limitation que Y et Y' ne peuvent représenter simultanément de l'hydrogène et n est un nombre entier variant de 1 à 3.

. les N-acyl dipeptides répondant à la formule générale I''



dans laquelle les substituants Z, Z' et n sont définis comme précédemment.

Y et Y' sont de l'hydrogène et Ac représente le reste acyle d'un



- 3 -

acide organique carboxylique dont le reste hydrocarboné est un radical alcoyle ayant de 2 à 18 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, un radical aryle mono, bi- ou tricyclique ayant de 5 à 15 atomes de carbone, un radical aralcoyle dont le reste alcoyle possède de 1 à 8 atomes de carbone et où le reste aryle est mono, bi- ou tricyclique et possède de 5 à 15 atomes de carbone, un radical hétéroarylique mono, bi- ou tricyclique, un radical hydro aromatique ayant de 3 à 15 atomes de carbone mono, bi- ou tricyclique ou un radical (hydroaryl) alcoyle dans lequel le reste hydroaryle est défini comme précédemment et le reste alcoyle possède de 1 à 8 atomes de carbone éventuellement substitué par un hydroxyle ou un radical oxo, ou interrompu par un groupe amino.

Dans cette formule, le groupe Ac est de préférence le reste acyle d'un acide organique carboxylique de bas poids moléculaire, tel qu'un acétyl, propionyl, butyryl, succinoyl, fumaroyl, glutaroyl, ou le reste acyle d'un acide aromatique tel qu'un radical benzoyl, 2,6 dichlorobenzoyl,  $\beta$ -trifluorobenzoyl, veratroyle, syringoyl, toloyl, durene carbonyl, naphthoyl, indenecarbonyl, fluorene carbonyl, pramoyl, nicotinoyl, isonicotinoyl, thiophenecarbonyl (2 ou 3), thiazole 5-carbonyl, 2-méthylthiazole 5-carbonyl... ou d'un acide hydro aromatique comme un acide dibenzocycloheptène carboxylique.

Le groupe Ac peut également être le reste acylé d'un acide organique carboxylique thérapeutiquement utilisable comme l'acide de n-propyl acétique, l'acide acétylsalicylique, l'acide gentisique, les acides N-phénylanthraniliques. On peut encore utiliser comme radical acyle le reste d'un acide aromatique ou hydro aromatique de structure mono, bi- ou tricyclique porteur d'un substituant carboxylique ou d'une chaîne alcoyl-carboxylique comme les acides tricycliques porteurs d'une chaîne aminopentanoïque, aminohexanoïque ou aminoheptanoïque, les acides aromatiques bicycliques ou tricycliques porteurs d'une chaîne acétique ou  $\alpha$ -méthylacétique, oxobutanoïque ou hydroxybutanoïque ; les acides indolyl 3-acétiques N-acylés...



- 4 -

Le radical A est un reste carboxylique d'un acide  $\alpha$ -aminé polycarboxylique susceptible de donner naissance à une isomérisation  $\alpha$  en  $\beta$ . Parmi les amino acides qui répondent à cette définition, on citera plus particulièrement l'acide aspartique, l'acide glutamique, l'acide  $\beta$ -hydroxyaspartique ou la N<sub>1</sub> méthyl lanthionine.

Le groupe X peut être tout acide aminé et notamment un acide aminé naturel comme la lysine, la valine, la leucine, l'isoleucine, l'allo-isoleucine, la glycine, la sérine, la proline, la 4-hydroxyproline, la cystéine, la taurine, la carnitine, la citrulline, l'ornithine, l'histidine ou le tryptophane.

Le groupe X peut être aussi un acide aminé artificiel comme la  $\beta$ -alanine, l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique, l'acide  $\gamma$ -amino  $\beta$ -hydroxybutyrique, les N-acylcarnitines.

On peut également utiliser des dérivés fonctionnels d'acides aminés naturels en bloquant la fonction carboxylique terminale sous forme d'amide, comme par exemple, la prolinamide ou la glutamine, ou sous forme d'alcool comme le methioninol. On peut employer également dans le cas d'acides aminés soufrés, des dérivés dont la fonction thiol est protégée sous forme de sulfoxyde (méthionine sulfoxyde par exemple) ou de sulfone (méthionine sulfone par exemple).

Le groupe Y est de l'hydrogène lorsque la fonction carboxylique terminale de X est bloquée ou transformée en un autre groupe fonctionnel non réactif dans les conditions expérimentales.

Le groupe Y est aussi, lorsque le groupe carboxylique est susceptible de réagir, le radical d'une amine primaire ou secondaire aliphatique ou arylaliphatique, éventuellement substituée.

Le radical Y peut être le reste d'une base hétérocyclique aminée comme l'adénosine, la guanine, l'inosine, les N-alcyl glucosamines, la tryptamine ou les tryptamines substitués par un ou plusieurs substituants



- 5 -

choisis dans le groupe des halogènes, alcoxy, alcoyl inférieur, ou trifluorométhyle ; les phényl alcoylamines comme l'adrénaline, l'isoprénaline, la noradrénaline, la dopamine, la dihydroxyphénylamine (DOPA), l' $\alpha$ -méthyl DOPA, l'amphétamine, les amphétamines substituées comme l' $\alpha$ -méthylamphétamine, la méthoxy amphétamine, la tertbutylphénylamine, la (m.trifluorophényl)  $\alpha$ -méthyl éthyl amine, les quinoléines ou isoquinoléines non substitués ou substitués comme la 6,7-diméthoxy tétrahydroisoquinoléine, la 6,7-diméthoxy 1-méthyl tétrahydroisoquinoléine (Salsolinol), la papavérine, le tétrahydropapavérinol, l'éthavérine ; des dérivés aminés de composés bicycliques ou tricycliques comme les benzodiazepines, les quinoxalines, les benzotriazines ou de composés tricycliques comme les phénothiazines non substituées à l'azote ou substituées à l'azote comme la diméthylprométhazine, la diméthylchlorpromazine, la diméthyltrifluoroperazine, la trimèpramine, les dérivés substitués par une chaîne alcoyle ou alcoylène amino des dibenzo azépines, des dibenzothiazepines, des dibenzo oxazépines, des azadibenzazépines ou des azadibenzodiazépines, des thienobenzazépines.

Cette liste n'est pas limitative. Elle vise seulement à donner des informations sur la généralité des radicaux Y qu'il est possible d'accrocher au substituant X.

Le principe de cette structure est d'accrocher à un dipeptide vecteur Ac-A-X, une molécule aminée que le dipeptide sera capable de véhiculer jusqu'au système nerveux central, où elle produira un effet physiologique différent ou amélioré. Il est donc possible d'accroître ou de modifier les propriétés physiologiques, le devenir métabolique ou la pharmacocinétique d'un très grand nombre de substances médicamenteuses dont les propriétés sont limitées ou insuffisantes pour produire un effet intéressant ou trop fugaces pour pouvoir être utilisées comme médicament. Il est également possible de fixer sur le peptide vecteur des molécules aminées très instables. Le produit en résultant est lui stable et peut trouver de ce fait un emploi en thérapeutique comme c'est le cas par exemple de la S-adénosylméthionine qui est facilement décomposée alors que le dipeptide selon l'invention Acyl-A-méthionyl-adénosine

- 6 -

est parfaitement résistant à l'hydrolyse. C'est le cas également de la dihydroxyphénylalanine (DOPA), de la dopamine ou de la sérotonine qui sont des médiateurs chimiques d'action intense mais très fugace. Par couplage avec le vecteur, on obtient des composés selon l'invention Ac-A-X-dihydroxyphénylalanine ou Ac-A-X-dopamine ou Ac-A-X-sérotonine dont la durée d'action les rend utilisables comme médicament de la maladie de Parkinson ou des états de dépression.

Le principe de cette utilisation thérapeutique découle du fait expérimental constaté par administration de l'acide N-acétyl  $\alpha$ -aspartyl glutamique (NAAGA). Cet acide est excrété par voie urinaire sous forme d'acide  $\beta$ -aspartyl glutamique. Le cerveau où il se fixe, ainsi qu'il a été montré par autoradiographie, est donc capable d'utiliser ce N-acétyl dipeptide en hydrolysant le groupe N-acétyl et d'utiliser à des fins métaboliques ce composé en isomérisant le radical  $\alpha$ -aspartyle en  $\beta$ -aspartyle. Le produit excrété est totalement inactif.

Sur la base de ce principe, on a constaté qu'en remplaçant le radical acétyl par tout autre reste acyle et notamment le reste acyle d'un acide carboxylique thérapeutiquement actif et/ou en condensant l'acide glutamique avec un dérivé aminé actif ou non physiologiquement, on peut disposer d'un dérivé de dipeptide susceptible de se fixer sur un centre cérébral et de produire des effets plus sélectifs, améliorés ou différents par rapport à ceux produits par la molécule physiologiquement active fixée au dipeptide vecteur.

Parmi les composés peptidiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement comme composés actuellement préférés :

- la N-acétyl  $\alpha$ -aspartyl glutamyl taurine
- la N-butyryl  $\alpha$ -aspartyl glutamyl dopamine
- la N-butyryl  $\alpha$ -aspartyl glutamyl (dihydroxyphényl) alanine
- le N-butyryl  $\alpha$ -aspartyl histidyl salsolinol
- la N-butyryl  $\alpha$ -aspartyl glycyll N-acétylcarnitine
- la N-butyryl  $\alpha$ -aspartyl glycyll glutamine
- la N-acétyl  $\alpha$ -glutamyl-méthionyl-S-adenosine





- 7 -

la N-acétyl  $\alpha$ -glutamyl-glycyl  $\alpha$ -méthyl DOPA  
 la N-(dibenzocycloheptenyl-5) aminoheptanoyl  $\alpha$ -aspartyl-glycine  
 le 1- [(dibenzocycloheptenyl-5) amino] 3-méthyl 3-(N-acétyl  $\alpha$ -aspartyl) glycyl propane  
 l'acide N (3,4,5,6-tétrahydro 2-oxacyclohexyl) pyroglutamyl  
 aspartyl glutamique  
 la N-(5-methoxy 2-méthyl N (p-chlorobenzoyl indolyl 3-acétyl)  $\alpha$ -aspartyl glycine  
 le N-propionyl  $\alpha$ -glutamyl glycyl (4-amino 5-chloro 2 méthoxy)  
 N' N'-diethylamino éthyl benzamide  
 la 1-(N-benzoyl  $\alpha$ -aspartyl glycyl) 7-chloro 2,3-dihydro 5-phényl  
 [1H] benzodiazépine-1, 4 2-one.

L'invention concerne également un procédé d'obtention des composés de formule générale I



dans laquelle,

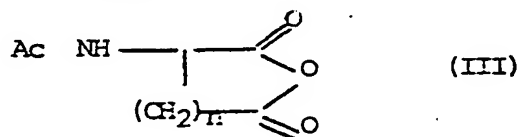
les radicaux Ac, A, X et Y ont les significations fournies antérieurement,

caractérisé en ce que l'on soumet un acide aminé A - OH à l'action d'un acide de formule Ac - OH dans laquelle Ac est défini comme précédemment ou d'un de ses dérivés fonctionnels en présence d'un agent basique pour former un dérivé acylé de formule générale II



dans laquelle,

les restes Ac et A sont définis comme précédemment,  
 soumet celui-ci à l'action d'un agent déshydratant pour former un anhydride de formule générale III



- 8 -

dans laquelle,

Ac est défini comme précédemment

n est égal à 1, 2 ou 3

ou un de ses analogues de structure substitué par un radical méthylamino, hydroxy ou thio,

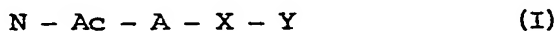
fait réagir ce cernier en milieu aqueux avec un acide aminé de formule  $H - X - OH$  (dans laquelle X est défini comme précédemment), pour obtenir le N-acyl dipeptide de formule générale IV



dans laquelle,

Ac, A et X sont définis comme précédemment,

soumet celui-ci à l'action d'un agent de déshydratation à basse température pour former l'anhydride correspondant qui, par réaction avec une amine primaire ou secondaire de formule générale XH, permet d'obtenir le N-acyl dipeptide de formule générale I



Dans un mode d'action préféré du procédé selon l'invention, celui-ci peut être caractérisé par les points suivants :

- l'acylation de l'acide aminé AH est effectuée à pH 9 et à 20°
- l'acylation est effectuée en milieu aqueux
- l'acylation est effectuée en présence d'un hydroxyde de métal alcalino-terreux et notamment en présence de chaux
- l'agent déshydratant est un anhydride d'acide carboxylique ou sulfonique et notamment l'anhydride acétique
- la réaction entre l'anhydride de formule III et l'acide aminé XH s'effectue en milieu aqueux
- la réaction entre l'anhydride de formule III et l'acide aminé XH s'effectue à une température voisine de 0°
- la réaction entre l'anhydride de formule III et l'acide aminé XH



- 9 -

- s'effectue à un pH compris entre 8 et 9
- la formation d'anhydride à partir du dipeptide N-acyle de formule générale IV s'effectue par action d'un anhydride d'acide carboxylique ou sulfonique à une température inférieure à 10°
  - l'ouverture de l'anhydride par l'amine YH s'effectue dans l'eau en présence d'un acide minéral.

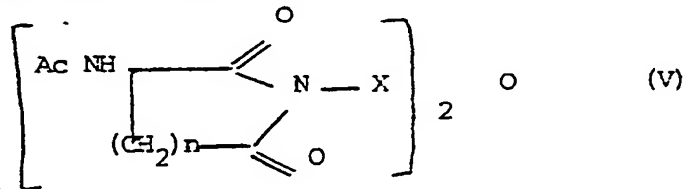
L'invention concerne encore un autre procédé d'obtention des composés de formule générale I qui consiste à soumettre le dipeptide de formule générale III



dans laquelle,

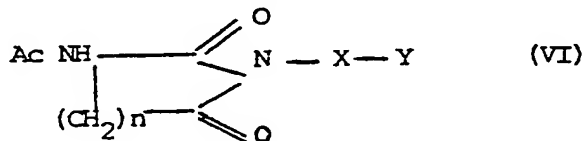
Ac, A et X ont les significations fournies antérieurement.

à l'action d'un agent de déshydratation à chaud pour former l'imide-anhydride de formule générale V



dans laquelle Ac, n et X ont les mêmes significations que précédemment,

traite celui-ci par une amine primaire ou secondaire en milieu acide pour former un imide de formule générale VI



qui, par action d'un agent acide, fournit un composé de formule générale I



- 10 -



dans laquelle la signification des radicaux Ac, A, X et Y demeure inchangée.

L'invention concerne aussi un autre procédé d'obtention des composés de formule générale I caractérisé en ce qu'on bloque la fonction amine de l'acide amino A par action de l'acide formique ou d'un de ses dérivés fonctionnels, forme l'anhydride du dérivé formylé que l'on condense avec un acide amino pour obtenir un N-formyl dipeptide puis déformyle celui-ci en milieu acide pour obtenir un dipeptide de formule  $\text{H} - \text{A} - \text{X} - \text{OH}$  dans laquelle A et X sont définis comme précédemment,

que l'on fait réagir avec un dérivé fonctionnel de l'acide  $\text{Ac OH}$  (Ac ayant les significations fournies antérieurement)

et isole le dérivé N-acylé correspondant de formule (N)  $\text{Ac} - \text{A} - \text{X} - \text{OH}$  (IV) que l'on transforme en anhydride correspondant,

puis condense avec une amine primaire ou secondaire pour obtenir le N-acyl dipeptide de formule générale I.

- 11 -

EXEMPLE IN-acétyl  $\alpha$ -aspartyl  $\alpha$ -glutamyl (3,4-dihydroxyphenyl) alanineStade A : Acide N-acétylaspartique.

- 133 g d'acide aspartique (1mol) sont dissouts dans 500 ml d'eau  
5 préalablement amenée à pH 9 par addition ménagée de lessive de soude 10 N. On coule dans la solution tout en maintenant la température en-dessous de 20° et le pH à 9, 113 g d'anhydride acétique (soit, 1,1 mol) sous agitation en une heure. Le mélange réactionnel est ensuite percolé sur une résine sulfonique capable de fixer les  
10 ions sodium (résine Duolite C-20 commercialisée par la firme DIA PROSIVG, préalablement traitée par  $\text{CH}_3\text{COOH}$  2N ou de l'acide sulfurique 2N à raison de 1,2 vol. par volume de résine).

- Le percolat est concentré sous vide à la température ordinaire  
15 (20 - 25°). On recueille une huile limpide jaune pâle qui cristallise lentement. On sépare les cristaux par filtration, on les essore puis on les sèche sous vide d'abord à température ordinaire, puis en terminant à 45° en fin de séchage.

- 20 Le rendement en produit acétylé est de 99 %. Le rendement de la cristallisation est de 75 % de produit de premier jet et de 15 % de produit de second jet.

- Dosage de l'azote par protométrie ( $\text{ClO}_4\text{H}$ ) : 0 %  
25 Dosage de la fonction acide par méthylate de sodium : 99 % de la théorie (2 eq/mole).

STADE B : Anhydride N-acétylaspartique

- 175 g d'acide N-acétyl L aspartique (1 mol) obtenus au stade A  
30 sont chargés dans un ballon à trois tubulures. On ajoute 255 g d'anhydride acétique. Il se forme une bouillie très fine et fluide. On chauffe cette suspension à 60° pendant 45 mn puis laisse refroidir sous agitation. Le mélange réactionnel est laissé ensuite 6



- 12 -

heures en glacière pour achever la cristallisation. On sépare ensuite les cristaux formés par filtration sous vide ou par essorage. On les lave par du trichloro 1,1,1-éthane ajouté par petites portions pour éliminer l'excès de réactif ou l'acide acétique qui a pu se former.

Le rendement en produit cristallisé est de 95 %.  
Titre acidimétrique (Me ONa) 100 %.  
L'anhydride N-acétylaspartique se présente sous forme de très gros cristaux en galettes. Cet anhydride est stable mais doit être conservé à l'abri de l'humidité.

STADE C : Acide N-acétyl  $\alpha$ -aspartyl  $\alpha$ -glutamique.

On dissout 154,35 g (soit, 1 mol 05) d'acide glutamique dans un litre d'eau préalablement ajusté à pH 8,5 et à une température voisine de 0°. La mise en solution est rapide à ce pH. On maintient la température de la solution à 0° par immersion dans un bain de glace, puis sous une agitation très énergique et tout en régulant le pH très exactement à pH 8,5 par addition de lessive de soude ION, on ajoute l'anhydride N-acétyl  $\alpha$ -L-aspartique sous forme solide (1 mole).

Une fois l'addition terminée on maintient l'agitation quelques minutes encore, puis on effectue une percolation sur résine Duolite C 20 préalablement traitée à l'acide chlorhydrique 2N. Le liquide de percolation est ensuite concentré sous vide à 20 - 25°. On obtient ainsi une solution épaisse sirupeuse jaune, limpide qui ne cristallise pas.

L'analyse montre qu'elle renferme 75 % d'acide N-acétyl  $\alpha$ -aspartyl  $\alpha$ -glutamique et 25 % d'acide N-acétyl  $\beta$ -aspartyl glutamique.  
Rendement de couplage par rapport à l'anhydride = 99 %.  
Rendement de couplage par rapport à l'acide glutamique mis en jeu : 94 %.

STADE D : Activation de l'acide N-acétyl  $\alpha$  (ou  $\beta$ ) aspartyl glutamique.



- 13 -

On dissout 1 mol d'acide N-acétyl L-aspartyl glutamique (mélange d'isomères  $\alpha$ -aspartyl et  $\beta$ -aspartyl) <sup>dans 500 ml d'eau</sup>. On obtient une solution concentrée à laquelle on mélange tout en refroidissant 750 g environ d'anhydride acétique (7 à 8 mol) puis on chauffe le mélange

5 à 60 - 70° pendant 6 heures. On laisse ensuite refroidir. On laisse décanter les cristaux d'anhydride N-acétyl aspartimido glutamique qui se sont formés. On les filtre, les lave au 1,1,1-trichloroéthane, puis le fait sécher sous vide. L'anhydride N-acétylaspartimido glutamique ainsi obtenu est utilisé tel quel

10 pour l'étape suivante de la synthèse.

STADE E : N-acétyl  $\alpha$ -aspartyl  $\alpha$ -glutamyl (3,4-dihydroxyphényl) alanine.

On dissout sous atmosphère d'azote 198 g de dihydroxy phenyl alanine dans un litre d'eau dont le pH a été alcalinisé à 8,5 sous

15 agitation et à une température de 0°. On ajoute à cette solution par petites portions en environ une heure, 240 g d'anhydride N-acétyl aspartimido glutamique sous forme solide en maintenant strictement la température à 0° et le pH à 8,5 (par addition de

20 soude 5N). Après achèvement de l'addition le mélange réactionnel est passé sur une colonne chargée de résine Duolite C 20 et on recueille le liquide de percolation. Le percolat est acidifié par addition d'acide chlorhydrique (1 mole) puis dilué par addition d'eau jusqu'à obtention d'un volume total de 10 litres.

25 On chauffe alors cette solution pendant une heure à 45° ce qui provoque l'ouverture de l'aspartimide en dérivé  $\alpha$ -aspartique. On concentre ensuite sous vide et obtient la cristallisation du tripeptide du milieu.

30 La cristallisation est rendue plus complète par reprise du résidu des eaux mères par l'acétone. On sépare les cristaux, les lave et les essore sous vide. La N-acétyl  $\alpha$ -aspartyl  $\alpha$ -glutamyl (3,4 - dihydroxyphényl) alanine se présente sous forme de cristaux incolores solubles dans l'eau, donnant les réactions colorées des phénols et brunissant en solution alcaline. Le produit ne possède pas

35



de point de fusion net. Le spectre infrarouge montre une forte absorption à  $1720\text{ cm}^{-1}$  (carbonyle de l'amide) à  $1735\text{ cm}^{-1}$  (carbonyle du carboxyle) et à  $3200\text{ cm}^{-1}$  (bande NH). Le spectre infrarouge est conforme à la structure annoncée.

5

EXEMPLE II :

N-butyryl  $\alpha$  aspartyl  $\alpha$ -glutamyl (3,4-dihydroxyphényl) alanine.

STADE A : Acide N-formyl aspartique

10

En opérant selon le mode opératoire du Stade A de l'Exemple I, au départ de 133 g d'acide aspartique et d'un mélange de 113 g d'anhydride acétique et 59,8 g d'acide formique anhydre, préparé à l'avance, on obtient avec un rendement de 87 % l'acide N-formyl aspartique.

15

STADE B : Anhydride N-formylaspartique

En opérant selon le mode opératoire du Stade B de l'Exemple I, au départ de l'acide N-formyl aspartique, on obtient avec un rendement quantitatif l'anhydride N-formylaspartique.

20

STADE C : Acide N-formyl  $\alpha$ -aspartyl  $\alpha$  glutamique

En opérant comme au Stade C de l'Exemple I, au départ de 154,35 g d'acide glutamique et de 143 g d'anhydride N-formyl aspartique, on obtient une solution concentrée renfermant 71 % d'acide N-formyl aspartique glutamique (mélange d'isomères  $\alpha$  et  $\beta$ ) que l'on utilise telle quelle pour l'étape suivante.

25

STADE D :

La solution concentrée renfermant le mélange d'isomères d'acides N-formyl  $\alpha$  et  $\beta$ -aspartyl  $\alpha$ -glutamiques, est traitée par l'anhydride acétique selon le mode opératoire du Stade D de l'Exemple I. On obtient ainsi l'anhydride de l'acide N-formyl aspartimido  $\alpha$ -glutamique qui est utilisé tel quel pour la poursuite de la synthèse.

35

STADE E :  $\alpha$ -aspartyl  $\alpha$ -glutamyl (3,4 - dihydroxyphényl) alanine





- 15 -

On opère selon le mode opératoire du Stade E de l'Exemple I au départ de 198 g de dihydroxyphénylalanine et de 226 g d'anhydride N-formylaspartimido glutamique.

On obtient après hydrolyse chlorhydrique le dérivé déformylé que l'on précipite par addition de dioxane au percolat. Les cristaux du tripeptide sont séchés sous vide à température ordinaire.

STADE F : N-butyryl  $\alpha$ -aspartyl  $\alpha$ -glutamyl (3,4-dihydroxyphényl) alanine.

On dissout 44,3 g d' $\alpha$ -aspartyl  $\alpha$ -glutamyl (3,4-dihydroxyphényl) alanine dans 450 ml d'eau préalablement amenée à pH 9 par addition de lessive de soude. On coule dans cette solution tout en maintenant la température au voisinage de 0° et le pH à 9, 16,1 g d'anhydride butyrique sous forte agitation en l'espace de 45 mn. Après achèvement de l'addition on maintient l'agitation à 0° pendant une heure, puis on percole le mélange réactionnel sur une colonne de chromatographie chargée de résine Duolite C 20 préalablement lavée à l'acide chlorhydrique. Par traitement habituel du percolat, on obtient le dérivé N-butytylé avec un rendement de 67 %.

Dosage de l'azote par protométrie: 0 %  
Dosage de la fonction acide : 98 - 99 %

De la même façon, on peut acyler l'azote par le chlorure de propionyle pour former un dérivé N-propionylé, par le chlorure de benzoyle pour former un dérivé N-benzoylé ou par le chlorure de l'acide (dibenzocycloheptene 5-yl) amino heptanoïque pour former le dérivé (dibenzocyclohepten - 5 yl) amino heptanoylé correspondant.

EXEMPLE III :

N-butyryl  $\alpha$ -aspartyl  $\alpha$ -glutamyl copamine.

En opérant comme à l'Exemple II, stade E, au départ de 154 g de (3,4-dihydroxyphényl) éthylamine et de 226 g d'anhydride N-formyl aspartimido glutamique, on obtient après hydrolyse chlorhydrique



321 g de  $\alpha$ -aspartyl  $\alpha$ -glutamyl dopamine.

On procède à la butyrylation de 321 g d'  $\alpha$ -aspartyl  $\alpha$ -glutamyl dopamine par l'anhydride butyryque selon le mode opératoire de l'Exemple II, Stade F et on recueille après les purifications

5 usuelles 284 g de N-butyryl  $\alpha$ -aspartyl  $\alpha$ -glutamyl dopamine.

Dosage de l'azote aminé par protométrie : 0 %

Dosage des fonctions acides : 98 %

10 EXEMPLE IV :

N-acétyl  $\alpha$ -glutamyl glycyl  $\alpha$ -méthyl (3,4-dihydroxyphényl) alanine.

STADE A : Acide N-acétyl glutamique

15 En opérant comme au Stade A de l'Exemple I, au départ de 147,5 g d'acide L-glutamique et purification par percolation sur une résine échangeuse d'ions forme acide, on obtient avec un rendement de 87 % le produit N-acétylé.

STADE B : Anhydride N-acétyl glutamique

20 En opérant comme au Stade B de l'Exemple I, au départ de 189 g de dérivé N-acétylé, on obtient avec un rendement de 90 % l'anhydride N-acétyl glutamique.

STADE C : N-acétyl  $\alpha$ -glutamyl glycine

25 En opérant comme au Stade C de l'Exemple I, au départ de l'anhydride N-acétyl glutamique et de 75 g de glycine, on obtient une solution concentrée renfermant environ 70 % de N-acétyl  $\alpha$ -glutamyl glycine et 30 % de N-acétyl  $\beta$ -glutamyl glycine que l'on utilise pour le stade suivant de la synthèse sans séparation supplémentaire.

30

STADE D : Anhydride de l'-acétyl glutarimido glycine.

35 En opérant comme au Stade D de l'Exemple I, au départ de 251 g de N-acétyl glutamyl glycine (mélange d'isomères  $\alpha$  et  $\beta$ ) en solution aqueuse concentrée) et de 750 g d'anhydride acétique, on



forme l'anhydride de N-acétyl glutarimido glycine.

STADE E : N-acétyl  $\alpha$ -glutamyl glycyll  $\alpha$ -méthyl (3,4-dihydroxy phényl) alanine.

5 On dissout 21,5 g de L-3-(3,4-dihydroxy phényl) 2-méthyl alanine dans 750 ml d'eau amenée à pH 8,5 sous atmosphère d'azote. On refroidit la solution à 0° et sous forte agitation on ajoute par petites portions en une heure environ 25,5 g d'anhydride de N-acétyl glutarimido glycine.

10 Après percolation du milieu réactionnel sur résine Duolite C 20 et hydrolyse chlorhydrique du percolat, on obtient 33,4 g de N-acétyl  $\alpha$ -glutamyl glycyll  $\alpha$ -méthyl (3,4-dihydroxyphényl) alanine, que l'on précipite par addition d'acétone.

15 Titrage protométrique : 97 - 97,5 %

EXEMPLE V :

20 Acide N-(5-méthoxy 2-méthyl N-p.chlorobenzoyl indolyl-3 acétyl)  $\alpha$ -aspartyl  $\alpha$ -glutamique.

On dissout 18 g d'indométhacine dans 150 ml de dioxane et 4,5 ml de triéthylamine. On ajoute à cette solution 22 g de dicyclohexyl carbodiimide et on maintient la solution sous agitation pendant 45 mn. Le précipité de dicyclohexyl urée formée est séparé par  
25 filtration et on ajoute progressivement la solution dioxanique d'anhydride mixte à une solution de 27 g d'acide  $\alpha$ -aspartyl  $\alpha$ -glutamique dans 125 ml de diméthylformamide. Après une heure de contact à température ordinaire, on sépare le précipité par filtra-  
30 tion, puis on concentre sous vide la solution de peptide. On dilue ensuite avec deux volumes d'eau glacée et on amorce la cristallisation par grattage. Le dérivé indolique précipite progressivement. On le sépare par filtration, le lave à l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage et le sèche sous vide.

35 L'acide N-(5-méthoxy 2-méthyl N'-(p.chlorobenzoyl) indolyl-3 acétyl-  $\alpha$ -aspartyl  $\alpha$ -glutamique se présente sous forme d'une



- 18 -

poudre ocre-crème peu soluble dans l'eau, soluble dans la pyridine, le diméthylformamide et les solutions alcalines.

L'acide  $\alpha$ -aspartyl  $\alpha$ -glutamique est obtenu par hydrolyse chlorhydrique de l'anhydride N-formyl aspartimido  $\alpha$ -glutamique obtenu à l'Exemple II, Stade D.

EXEMPLE VI :

N-acétyl  $\alpha$ -glutamyl glycyl (4-amino 5-chloro 2-méthoxy) N'N-diéthylamino benzamide.

- 10 En opérant comme au Stade E de l'Exemple IV, au départ de 30 g de métoclopramide (dichlorhydrate) dans 250 ml d'eau, puis ajustement du pH à 8,5 et de 25 g d'anhydride N-acétyl glutarimido glycine, on obtient après percolation sur résine Duolite C 20 et hydrolyse chlorhydrique à 60°, 26 g de N-acétyl  $\alpha$ -glutamyl glycyl (4-amino 5-chloro 2-méthoxy) N'N-diéthylamino benzamide que l'on recristallise de l'acétonitrile.

- 20 Le produit se présente sous forme de cristaux à reflets rosés peu solubles dans l'eau et les solvants hydroxylés mais solubles dans les solutions alcalines.

EXEMPLE VII :

N-acétyl  $\alpha$ -aspartyl histidyl  $\alpha$ -méthyl N'-(3-trifluorométhyl phényle) éthyl N'-éthyl amine.

25 STADE A :

N-acétyl  $\alpha$ -aspartyl histidine .

Au départ de 156 g de L-histidine en solution dans l'eau à pH 8,5, on ajoute selon le mode opératoire de l'Exemple I, Stade C, 1 mole d'anhydride de N-acétyl  $\alpha$ -L-aspartique sous forme solide.

- 30 Après purification sur résine Duolite C 20 et concentration de la solution aqueuse, on obtient une masse sirupeuse dont l'analyse montre qu'elle contient 80 % de N-acétyl  $\alpha$ -aspartyl histidine et 20 % de N-acétyl  $\beta$ -aspartyl histidine.

- 35 Rendement de couplage par rapport à l'anhydride = 81 %.



STADE B : Anhydride de la (N-acétyl aspartimido) histidine.

En opérant selon le mode opératoire de l'Exemple I, Stade D, au départ de la solution concentrée de N-acétyl  $\alpha$  (et  $\beta$ ) aspartyl histidine et de 750 g d'anhydride acétique on forme l'anhydride de la N-acétyl aspartimido histidine que l'on utilise tel quel pour l'étape suivante de la synthèse.

STADE C : N-acétyl  $\alpha$ -aspartyl histidyl  $\alpha$ -méthyl N'-(3-trifluorométhylphényl éthyl) N'-éthyl amine.

On dissout 269 g de chlorhydrate de 2-(3-trifluorométhyl phényl propyl) N-éthyl amine dans 1000 ml d'eau dont le pH a été amené à 8,5 et dont la température est abaissée à 0°. On ajoute à cette solution sous très forte agitation, par petites fractions, en une heure environ, 240 g d'anhydride de la N-acétyl  $\alpha$ -aspartyl histidine sous forme solide. On maintient pendant tout la durée de l'addition la température du mélange réactionnel au voisinage de 0° et le pH du milieu à 8,5.

Après achèvement de l'addition, le mélange réactionnel est passé sur une colonne à chromatographie chargée de résine Duolite C 20 préalablement traitée à l'acide chlorhydrique. Le liquide de percolation est recueilli puis acidifié franchement par addition d'acide chlorhydrique. On dilue ensuite la solution par addition d'eau et on porte la solution à 45° pendant 2 heures. On laisse ensuite refroidir et on concentre la solution sous pression réduite sans dépasser 40°. La masse solide est reprise par l'acétone et on amorce la cristallisation par grattage. On laisse ensuite reposer le mélange par repos en glacière pendant 12 heures.

On sépare ensuite les cristaux, les lave à l'acétone, les essore, puis les sèche sous vide. La N-acétyl  $\alpha$ -aspartyl histidyl  $\alpha$ -méthyl N'-(3-trifluorométhyl phényl éthyl) N'-éthyl amine se présente sous forme de cristaux blancs jaunâtres, peu solubles dans l'eau, solubles en milieu acide ou en milieu alcalin, peu solubles dans les solvants organiques. Le produit montre un point de décomposition plutôt qu'un point de fusion précis.

REVENDICATIONS

L'invention a pour objet :

1. Les nouveaux N - acyl dipeptides de formule générale



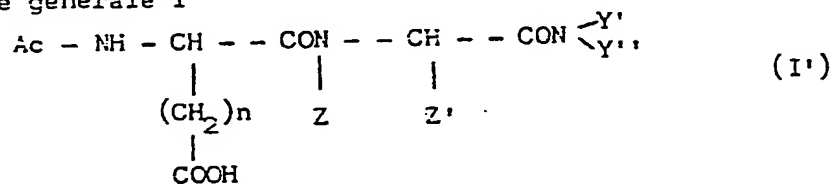
dans laquelle Ac représente le reste acyle d'un acide organique carboxylique, aliphatique, aromatique ou hydroaromatique.

A est le reste d'un amino acide porteur d'une autre fonction carboxylique, substitué en  $\alpha$

X est le reste d'un amino acide et

Y est de l'hydrogène ou le reste d'une amine mono ou disubstituée, linéaire ou cyclique.

2. Les N- acyl dipeptides selon la revendication 1° répondant à la formule générale I'



dans laquelle Ac est un radical acétyle

Z est de l'hydrogène ou forme avec Z' un radical alcoylène inférieur — éventuellement substitué par un hydroxyle ou éventuellement interrompu par un hétéroatome.

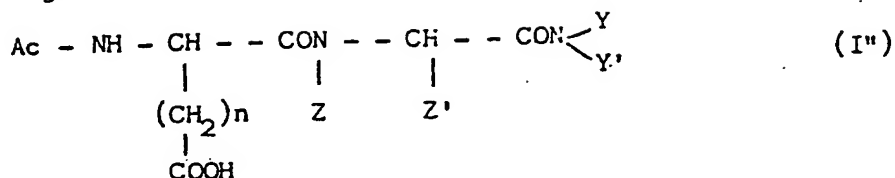
Z' est le l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un radical hydroxyle, un radical carba-moylé, un radical ureido, un radical guanidino, ou un groupe sulfonique; un radical phénylcoyle inférieur ou indolyl alcoyle inférieur, ou bien Z' forme avec Z un radical alcoylène inférieur, éventuellement substitué par un hydroxyle ou éventuellement interrompu par un hétéroatome.

Y' et Y'', distinctement l'un de l'autre, représentent de l'hydrogène, un radical alcoyle, aryle, hétéro aryle, aralcoyle, ces radicaux pouvant être substitués par 1 à 3 substituants, avec la limitation que Y et Y' ne peuvent représenter simultanément de l'hydrogène et n est un nombre entier variant de 1 à 3.

3. Les N - acyl dipeptides selon la revendication 1° répondant à la



formule générale I''.



dans laquelle les substituants Z, Z' et n sont définis comme précédemment. Y et Y' sont de l'hydrogène et Ac représente le reste acyle d'un acide organique carboxylique dont le reste hydrocarboné est un radical alcoyle ayant de 2 à 18 atomes de Carbone en chaîne droite ou ramifiée, un radical aryle mono, bi- ou tricyclique ayant de 5 à 15 atomes de Carbone, un radical aralcoyle dont le reste alcoyle possède de 1 à 8 atomes de Carbone et où le reste aryle est mono, bi- ou tricyclique et possède de 5 à 15 atomes de Carbone, un radical hétéroarylique mono, bi- ou tricyclique, un radical hydro aromatique ayant de 3 à 15 atomes de Carbone mono, bi- ou tricyclique ou un radical (hydroaryl) alcoyle dans lequel le reste hydroaryle est défini comme précédemment et le reste alcoyle possède de 1 à 8 atomes de Carbone éventuellement substitué par un hydroxyle ou un radical oxo, ou interrompu par un groupe amino.

4. Les nouveaux N -acyl dipeptides selon la revendication 1° dans lesquels le reste A est un reste  $\alpha$ -aspartyl ou  $\alpha$ -glutamyl.

5. Les nouveaux N -acyl dipeptides selon la revendication 1° dans lesquels X est un reste d'acide aminé naturel de configuration L.

6. Les nouveaux N-acyl dipeptides selon la revendication 1° dans lesquels le reste Y est une base azotée ou une phényl alcoylamine ou une indolyl alcoylamine.

7. Un procédé d'obtention des composés de formule générale I



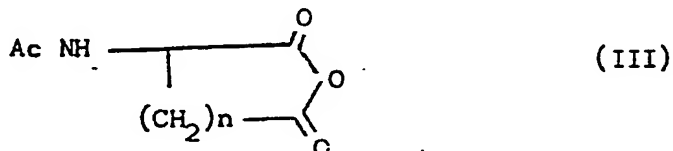
dans laquelle les radicaux Ac, A, X et Y ont les significations fournies antérieurement, caractérisé en ce que l'on soumet un acide aminé A - CH à l'action d'un acide de formule Ac - CH dans laquelle Ac est défini comme précédemment, ou d'un de ses dérivés fonctionnels, en présence d'un agent basique pour former un dérivé N - acylé, de formule générale II



- 22 -

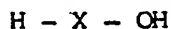


dans laquelle les restes Ac et A sont définis comme précédemment, soumet celui-ci à l'action d'un agent deshydratant pour former un anhydride de formule générale III



dans laquelle Ac est défini comme précédemment, n est égal à 1, 2, ou 3, ou un de ses analogues de structure, substitué par un radical méthyl - amino, hydroxy ou thio,

fait réagir ce dernier en milieu aqueux avec un acide aminé de formule



dans laquelle X est défini comme précédemment, pour obtenir le N-acyl dipeptide de formule générale IV



dans laquelle Ac, A et X sont définis comme précédemment, soumet celui-ci à l'action d'un agent de déshydratation à basse température pour former l'anhydride correspondant, qui par réaction avec une amine primaire ou secondaire de formule générale YH permet d'obtenir le N-acyl dipeptide de formule générale I

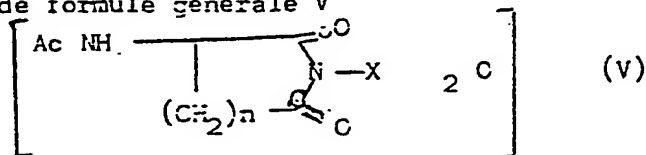


8. Un autre procédé d'obtention des composés de formule générale I selon la revendication 1° qui consiste à soumettre le dipeptide de formule générale IV



dans laquelle Ac, A et X ont les mêmes significations que celles fournies antérieurement,

à l'action d'un agent de déshydratation, à chaud pour former l'imide-anhydride de formule générale V





# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR 82/00116

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all) <sup>1</sup> According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int. Cl. <sup>3</sup> : C 07 C 103/52; A 61 K 37/02														
<b>II. FIELDS SEARCHED</b> <div style="text-align: right; font-size: small;">Minimum Documentation Searched <sup>4</sup></div> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 25%; border-bottom: 1px solid black; font-size: small;">Classification System</th> <th style="border-bottom: 1px solid black; font-size: small;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Int. Cl.<sup>3</sup></td> <td style="padding: 5px;">C 07 C 103/00; A 61 K 37/00</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; font-size: x-small; margin-top: 5px;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>4</sup></div>			Classification System	Classification Symbols	Int. Cl. <sup>3</sup>	C 07 C 103/00; A 61 K 37/00								
Classification System	Classification Symbols													
Int. Cl. <sup>3</sup>	C 07 C 103/00; A 61 K 37/00													
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <sup>14</sup> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse; font-size: small;"> <tr> <th style="width: 10%; border-bottom: 1px solid black;">Category <sup>9</sup></th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">Citation of Document, <sup>16</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>17</sup></th> <th style="width: 10%; border-bottom: 1px solid black;">Relevant to Claim No. <sup>18</sup></th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">FR, A, 2257270 (SOCIETE FERLUX and SOCIETE ORSAN) 08 August 1975 see the whole document</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-6</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">Chemical Abstracts, vol. 87, no 25, published on 19 December 1977 (Columbus, Ohio, US) A. Sinichkin et al. "In vivo labeling of acetyl-aspartyl peptide in mouse brain from intracranially and intra-peritoneally administered acetyl-L- (U-14C) aspartate", see page 430 abstract no 197056s, J. Neurochem. 1977, 29(3), 425-31</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-6</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">Chemical Abstracts, vol 90, no 3, published on 15 January 1979 (Columbus, Ohio, US) S.S. ZIMMERMAN et al "Influence of local interactions on protein structure III. Conformational energy studies on N-acetyl-N-methylamides of Gly-X and X-Gly dipeptides", see page 717 abstract no. 23672t, Biopolymers, 1978, 17(8), 1871-84</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-6</td> </tr> </table>			Category <sup>9</sup>	Citation of Document, <sup>16</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>17</sup>	Relevant to Claim No. <sup>18</sup>	X	FR, A, 2257270 (SOCIETE FERLUX and SOCIETE ORSAN) 08 August 1975 see the whole document	1-6	X	Chemical Abstracts, vol. 87, no 25, published on 19 December 1977 (Columbus, Ohio, US) A. Sinichkin et al. "In vivo labeling of acetyl-aspartyl peptide in mouse brain from intracranially and intra-peritoneally administered acetyl-L- (U-14C) aspartate", see page 430 abstract no 197056s, J. Neurochem. 1977, 29(3), 425-31	1-6	X	Chemical Abstracts, vol 90, no 3, published on 15 January 1979 (Columbus, Ohio, US) S.S. ZIMMERMAN et al "Influence of local interactions on protein structure III. Conformational energy studies on N-acetyl-N-methylamides of Gly-X and X-Gly dipeptides", see page 717 abstract no. 23672t, Biopolymers, 1978, 17(8), 1871-84	1-6
Category <sup>9</sup>	Citation of Document, <sup>16</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>17</sup>	Relevant to Claim No. <sup>18</sup>												
X	FR, A, 2257270 (SOCIETE FERLUX and SOCIETE ORSAN) 08 August 1975 see the whole document	1-6												
X	Chemical Abstracts, vol. 87, no 25, published on 19 December 1977 (Columbus, Ohio, US) A. Sinichkin et al. "In vivo labeling of acetyl-aspartyl peptide in mouse brain from intracranially and intra-peritoneally administered acetyl-L- (U-14C) aspartate", see page 430 abstract no 197056s, J. Neurochem. 1977, 29(3), 425-31	1-6												
X	Chemical Abstracts, vol 90, no 3, published on 15 January 1979 (Columbus, Ohio, US) S.S. ZIMMERMAN et al "Influence of local interactions on protein structure III. Conformational energy studies on N-acetyl-N-methylamides of Gly-X and X-Gly dipeptides", see page 717 abstract no. 23672t, Biopolymers, 1978, 17(8), 1871-84	1-6												
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>15</sup> Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"A" document member of the same patent family</p> </div> </div>														
<b>IV. CERTIFICATION</b> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; font-size: x-small;">Date of the Actual Completion of the International Search <sup>2</sup></td> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; font-size: x-small;">Date of Mailing of this International Search Report <sup>3</sup></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 5px;">15 September 1982 (15.09.82)</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">07 October 1982 (07.10.82)</td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black; font-size: x-small;">International Searching Authority <sup>1</sup></td> <td style="border-bottom: 1px solid black; font-size: x-small;">Signature of Authorized Officer <sup>10</sup></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 5px;">European Patent Office</td> <td style="padding: 5px;"></td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search <sup>2</sup>	Date of Mailing of this International Search Report <sup>3</sup>	15 September 1982 (15.09.82)	07 October 1982 (07.10.82)	International Searching Authority <sup>1</sup>	Signature of Authorized Officer <sup>10</sup>	European Patent Office					
Date of the Actual Completion of the International Search <sup>2</sup>	Date of Mailing of this International Search Report <sup>3</sup>													
15 September 1982 (15.09.82)	07 October 1982 (07.10.82)													
International Searching Authority <sup>1</sup>	Signature of Authorized Officer <sup>10</sup>													
European Patent Office														

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/FR 82/00116

<b>I. CLASSEMENT DE L'INVENTION</b> (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) <sup>1</sup>		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
CIB. <sup>3</sup> : C 07 C 103/52; A 61 K 37/02		
<b>II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ</b>		
Documentation minimale consultée <sup>4</sup>		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB. <sup>3</sup> :	C 07 C 103/00; A 61 K 37/00	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté <sup>5</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS</b> <sup>14</sup>		
Catégorie <sup>6</sup>	Identification des documents cités, <sup>14</sup> avec indication, si nécessaire, des passages pertinents <sup>17</sup>	N° des revendications visées <sup>18</sup>
X	FR, A, 2257270 (SOCIETE FERLUX et SOCIETE ORSAN) 8 août 1975 voir le document en entier	1-6
X	Chemical Abstracts, vol. 87, no. 25, publié le 19 décembre 1977 (Columbus, Ohio, US) A. Sinichkin et al. "In vivo labeling of acetyl-aspartyl peptide in mouse brain from intracranially and intraperitoneally administered acetyl-L-(U- <sup>14</sup> C) aspartate", voir page 430, abrégé no. 197956s, J. Neurochem. 1977, 29(3), 425-31	1-6
X	Chemical Abstracts, vol. 90, no. 3, publié le 15 janvier 1979 (Columbus, Ohio, US) S.S. ZIMMERMAN et al. "Influence of local interactions on protein structure III. Conformational energy studies on N-acetyl-N'-methylamides of Gly-X and X-Gly dipeptides"; voir page 717, abrégé no. 23672t, Biopolymers, 1978,	1-6 ./.
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>15</sup> Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>« E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>« L » document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>« O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>« P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>« T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>« X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>« Y » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>« &amp; » document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <sup>2</sup>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <sup>3</sup>
15 septembre 1982		7 octobre 1982
Administration chargée de la recherche internationale <sup>1</sup>		Signature du fonctionnaire autorisé <sup>20</sup>
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS		G.L.M. Kru...enberg

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS <sup>14</sup>			(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUÉS SUR LA DEUXIÈME FEUILLE)
Catégorie <sup>15</sup>	Identification des documents cités, <sup>16</sup> avec indication, si nécessaire des passages pertinents <sup>17</sup>	N° des revendications visées <sup>18</sup>	
	17(8), 1871-84 -----		

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**